

Lymphome du manteau : prise en charge 2011

Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 0-0

C. Bonnet
J. Caers
B. De prijk
K. Hafraoui
Y. Beguin

Aaa

Mantle cell lymphoma is a rare form of non Hodgkin lymphomas. Diagnosis is made by demonstrating a typical immunophenotype as well as the presence of a translocation between chromosomes 11 and 14 with overexpression of cyclin D1. First line therapy for young patients consists in 3 cycles of «R-CHOP21» alternated with 3 «R-DHAP21» and followed by an autograft conditioned by total body irradiation, cyclophosphamide and aracytine. For patients over 65 years of age, the treatment of choice consists in 8 cycles of «R-CHOP21». Maintenance treatment is under evaluation. Allografting is the only chance of cure in relapsed patients with good performance status. Targeted therapies will improve the prognosis of this disease.

Le lymphome du manteau (LM) représente 6% des lymphomes non hodgkiniens (LNH). Le diagnostic repose sur l'immunophénotypage et la démonstration de la présence de la translocation entre les chromosomes 11 et 14, avec surexpression de la cycline D1. Le traitement de première ligne du sujet jeune associe trois cures de R-CHOP21 alternées avec trois cures de R-DHAP21, suivies d'une autogreffe conditionnée par irradiation corporelle totale, cyclophosphamide et aracytine. Le sujet de plus de 65 ans peut bénéficier de huit cures de R-CHOP21. L'intérêt du traitement de maintenance est en cours d'évaluation. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques offre une chance de guérison aux patients en rechute en bon état général. Les traitements ciblés permettront une amélioration du pronostic de cette maladie.

INTRODUCTION

Décrit comme entité propre depuis la publication de la classification REAL (Revised European American Lymphoma Classification) en 1994, le lymphome du manteau (LM) représente 6% de l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens (LNH) et touche préférentiellement les individus de plus de 60 ans avec une légère prépondérance masculine (rapport homme/femme : 3/1). Il se distingue des autres lymphomes à petites cellules par la présence quasi constante, au sein des cellules tumorales, de la translocation entre les bras longs des chromosomes 11 et 14, t(11;14) (q13;32), responsable de la surexpression de la cycline D1, une des molécules à l'origine de la prolifération cellulaire.¹ Diagnostiquée fréquemment à un stade avancé, cette maladie requiert généralement un traitement systémique. La comparaison des résultats thérapeutiques obtenus au cours des années 70 et 80 avec ceux obtenus dans les années 90 et suivantes illustre les avancées thérapeutiques qu'ont représenté l'utilisation des anthracyclines et anticorps monoclonaux ainsi que le recours à l'autogreffe de moelle puis de cellules souches du sang périphérique.² Avec une survie médiane de cinq à sept ans, le LM est actuellement considéré comme incurable à l'exception des patients pouvant bénéficier de l'immunothérapie cellulaire obtenue après allogreffe de cellules souches. L'amélioration des méthodes diagnostiques et la compréhension approfondie de la physiopathologie de cette tumeur permettront, dans les années à venir, une meilleure utilisation des armes thérapeutiques disponibles avec, en conséquence, un allongement de la survie.³ Le présent article décrit les caractéristiques anatomocliniques de la maladie, les examens complémentaires à réaliser lors de sa prise en charge ainsi que les schémas thérapeutiques actuels.

DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE ET PHYSIOPATHOGENIE

Le LM résulte de la prolifération tumorale de lymphocytes de petites tailles. Quatre variants cytologiques sont actuellement décrits, à savoir la forme classique (à petites cellules), celle ressemblant au lymphome de la zone marginale, le variant blastoïde et la forme pléiomorphe. Le diagnostic différentiel avec les



autres lymphomes à petites cellules (leucémie lymphoïde chronique, lymphome lymphocytaire, lymphome folliculaire, leucémie à tricholeucocytes et lymphome de la zone marginale) repose sur l'immunophénotypage (tableau 1) et les analyses de cytogénétique et de biologie moléculaire. Les cellules tumorales expriment les CD45, CD19, CD20, CD22, CD24 et CD79a. Elles présentent une immunoglobuline de surface (IgM et/ou IgD, plus rarement IgG). La chaîne légère λ est plus souvent exprimée que la chaîne κ . Les cellules lymphomateuses n'expriment pas les CD23 et CD10 permettant les diagnostics différentiels avec la leucémie lymphoïde chronique et le lymphome folliculaire, respectivement. Enfin, les cellules tumorales expriment le CD5, marqueur aberrant de la lignée lymphocytaire T.¹ Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence, en cytogénétique, de la translocation t(11;14) (q13;32). Suite à cette dernière, le gène codant pour la cycline D1, kinase favorisant la progression de la division cellulaire, est surexprimé car mis sous le contrôle du gène promoteur de l'expression des gènes codant pour les chaînes lourdes des immunoglobulines.^{1,4} La surexpression de la cycline D1 peut être recherchée en biologie moléculaire. La difficulté diagnostique repose sur l'existence de rares LM cycline D1 négatifs, pathologies caractérisées par la translocation t(2;12) (p12;p13) responsable d'une surexpression de la cycline D2.⁵ Ces derniers cas peuvent être distingués des autres lymphopathies à petites cellules par la démonstration de l'expression du facteur de transcription SOX11.^{6,7} D'autres anomalies génétiques perturbant les voies métaboliques impliquées dans l'apoptose, les mécanismes de réparation de l'ADN, l'expression d'oncogènes et de gènes suppresseurs sont nécessaires pour permettre le développement de la maladie. Le nombre d'anomalies au sein de la tumeur est corrélé avec son agressivité.^{1,8,9}

Tableau 1. Immunophénotypage des différents lymphomes à petites cellules

	CD5	CD10	Bcl6	CD23	FMC7
LLC	+	-	-	+	-
L à tricholeucocytes	-	-	-	-	+
SMZL	-	-	-	-	-
LF	-	+	+	-	-
LM	+	-	-	-	+
LNH du MALT	-	-	-	-/+	-

LLC: leucémie lymphoïde chronique; L: leucémie; SMLZ: lymphome splénique de la zone marginale (Splenic marginal zone lymphoma); LF: lymphome folliculaire; LM: lymphome du manteau; LNH: lymphome non hodgkinien; MALT: tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (Mucosa-associated lymphoid tissues).

FACTEURS PRONOSTIQUES

De nombreux critères cliniques, biologiques et histologiques ont été testés quant à leur impact pronostique pré-thérapeutique. Les variants blastoïde et pléomorphe ont une évolution plus agressive.^{8,10} Les LM se présentant sous forme exclusivement leucémique ou extra-ganglionnaire semblent plus indolents.¹¹ L'application des index pronostiques

internationaux développés pour la prise en charge des lymphomes diffus à grandes cellules (Index pronostique international – IPI)¹² et folliculaires (Index pronostique international des lymphomes folliculaires – FLIPI)¹³ s'avère moins pertinente en présence d'un LM. La présence de mutations au sein des gènes codant pour les chaînes lourdes des immunoglobulines ne modifie pas l'histoire naturelle de la maladie à l'exception de la mutation V_H3-21 dont la présence assombrit le pronostic.^{14,15} L'Index pronostique international des lymphomes du manteau (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index – MIPI) tient compte de l'âge du patient, de ses taux de globules blancs et de lactate déshydrogénase (LDH) sériques, ainsi que de son indice de performance évalué selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (tableau 2).¹⁶ Cet index permet de stratifier les patients en trois cohortes de pronostic différent. Le marqueur de division cellulaire Ki67 permet de distinguer trois sous-populations de LM d'évolution différente, que les patients soient traités par chimiothérapie ou immunochimiothérapie.¹⁷ Incorporé au MIPI (MIPI «biologique»), il en majore la puissance discriminative.¹⁶ Enfin l'expression de SOX11 est associée à une survie plus courte.⁷

Tableau 2. Index pronostique international des lymphomes du manteau (MIPI)

Points	Age (ans)	ECOG	LDH*	GB (10 ⁹ /l)
0	< 50	0-1	< 0,67	< 6700
1	50-59	-	0,67-0,99	6700-9999
2	60-69	2-4	1,00-1,49	10 000-14 999
3	≥ 70	-	≥ 1,50	≥ 15 000

ECOG: eastern cooperative oncology group; LDH: lactate déshydrogénase; GB: globules blancs.

* Rapport du taux de LDH du patient et de la valeur normale supérieure.

BILAN INITIAL

Une fois le diagnostic de LM posé lors d'une biopsie ganglionnaire avec examen cytologique, immunophénotypage, analyse de cytogénétique et de biologie moléculaire, le bilan initial comporte un examen clinique rigoureux à la recherche d'adénopathies et/ou d'une hépatosplénomégalie. Les tests de laboratoire comprennent l'hémogramme, le bilan de coagulation, l'ionogramme, la fonction rénale, une mesure de la glycémie et du taux d'acide urique, l'enzymologie hépatique avec mesure des LDH, le protéinogramme avec immuno-électrophorèse. Les examens complémentaires permettent de déterminer le nombre de sites atteints et comportent une double biopsie osseuse et des scanners thoraco-abdominal et cervical des tissus mous. En cas de symptomatologie neurologique ou en présence du variant blastoïde, une ponction lombaire exploratrice ainsi qu'un scanner cérébral sont indiqués.¹⁸ Un examen ORL systématique est recommandé. Une exploration endoscopique digestive haute et basse doit être réalisée chez tout patient présentant des symptômes digestifs.¹⁹ Bien que les cellules du LM soient avides pour le 18-fluoro-désoxy-glucose (18FDG), à ce jour, la tomographie à émission



de positons (TEP) ne fait pas partie du bilan initial sauf pour les patients participant à un essai clinique dont l'objectif principal est l'évaluation du taux de réponse thérapeutique.^{20,21} Enfin, une évaluation cardiaque préthérapeutique (ECG et échographie transthoracique) est recommandée avant l'administration de la chimiothérapie.

TRAITEMENT

Modalités thérapeutiques

Historiquement, le traitement de première ligne du LM fait appel à la polychimiothérapie.² L'adjonction à celle-ci du rituximab (Mabthéra) permet une amélioration significative des taux de réponse et de survie sans progression. Par contre, le gain en survie globale n'est pas significatif si bien que l'avantage de cette association thérapeutique est moins marqué que lors du traitement des lymphomes B diffus à grandes cellules ou folliculaires.²²⁻²⁵ L'intensité du traitement dépend de l'âge et tient compte des comorbidités du malade. Chez le patient de moins de 65 ans, après chimiothérapie à base d'anthracycline, une intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de cellules souches du sang périphérique permet une amélioration significative des taux de réponse et de survie sans progression et survie globale.^{26,27} Les patients plus âgés bénéficient d'une association d'immunochimiothérapie sans autogreffe.²⁸ Pour ces patients, l'intérêt d'un traitement de maintenance est en cours d'évaluation. L'allogreffe de cellules souches du sang périphérique, de par son action immunologique antitumorale, est la seule modalité thérapeutique pouvant guérir la maladie.¹⁸ De nombreuses molécules, visant à corriger les dysfonctionnements des différentes voies métaboliques impliquées dans la division, la différenciation et la mort cellulaires sont actuellement à l'étude.¹

Indications thérapeutiques

Certains patients porteurs d'un LM semblent pouvoir bénéficier d'une simple surveillance.²⁹ A ce jour, les différents index et marqueurs biologiques pronostiques visant à sélectionner ces patients doivent être validés prospectivement avant qu'une telle attitude puisse être recommandée en clinique. Seuls les patients présentant un LM en phase leucémique, ne présentant aucune autre atteinte lymphomateuse à l'exception d'une éventuelle splénomégalie avec un faible score selon le MIPI, peuvent bénéficier d'une simple surveillance.

Traitement de première ligne

Les polychimiothérapies à base d'anthracyclines (CHOP: cyclophosphamide, adriamycine, vincristine et prednisone),³⁰ fludarabine (FCM: fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone)³⁰ ou bendamustine (BOP: bendamustine, vincristine, prednisone)³¹ procurent des taux de réponse thérapeutique supérieurs à 70%. Ceux-ci sont supérieurs à 90% lors de l'adjonction de rituximab.³¹ L'utilisation d'aracytine apporte clairement un bénéfice supplémentaire dans la qualité de la réponse thérapeutique.³² Le schéma R-hyperCVAD-HDMTX (rituximab, vincristine, doxorubicine, dexaméthasone, méthotrexate et aracytine), développé aux Etats-Unis, procure des taux de réponse de 97% mais s'ac-

compagne d'un taux de décès toxique prohibitif.³³⁻³⁵ L'immuno-polychimiothérapie de type R-DHAP21 (rituximab, dexaméthasone, aracytine haute dose et cisplatine) est moins toxique que le schéma précédent. Alterné avec le schéma R-CHOP21 et suivi d'une intensification par autogreffe de cellules souches du sang périphérique (conditionnée par radiothérapie, aracytine et melphalan), ce schéma constitue en Europe la référence de traitement des patients de moins de 65 ans en bon état général (tableau 3). Ce schéma offre un taux de réponse thérapeutique de 97%. Lors de la dernière actualisation de ce protocole, le temps médian de survie sans rechute n'était pas atteint.²⁷ Les patients plus âgés et ceux ne pouvant bénéficier d'une intensification thérapeutique sont traités, en première ligne, par huit cures de R-CHOP21, schéma de chimiothérapie supérieur à celui comprenant de la fludarabine et du cyclophosphamide (R-FC28) (tableau 3).²⁸ Lorsque l'état général du malade est précaire, un traitement symptomatique comportant chlorambucil et prednisone ou cytarabine est proposé.³⁶

Réévaluation en fin de traitement

L'ensemble des examens anormaux lors du bilan initial est répété au terme du traitement de première ligne pour définir la réponse thérapeutique. L'importance de la qualité de la réponse est démontrée et impose une recherche médullaire ou sanguine des marqueurs moléculaires de la maladie.³⁷ Bien que la TEP ne soit pas recommandée dans cette indication, la négativité de cet examen permet d'affirmer la réponse métabolique complète.²¹

Maintenance

Après traitement de première ligne, dans le but de prolonger la réponse ou d'en améliorer la qualité, une maintenance pourrait être proposée aux malades. Le rituximab, l'interféron, la lénalidomide (Revlimid) sont des candidats

Tableau 3. Schémas de chimiothérapie utilisés lors du traitement de première ligne du lymphome du manteau

Drogue	Dosage	Voies et durées d'administration	Jour(s)
R-CHOP21*			
Rituximab	375 mg/m ²	IV, - heures	J1
Cyclophosphamide	750 mg/m ²	IV, 1 heure	J1
Adriamycine	50 mg/m ²	IV, 30 minutes	J1
Vincristine	1,4 mg/m ² **	IV, 15 minutes	J1
Prednisone	80 mg/m ²	PO ou IV	J1 à J5
R-DHAP21*			
Rituximab	375 mg/m ² , jour	IV, - heures	J1
Dexaméthasone	40 mg DT, jour	IV, 15 minutes	J1 à J4
Cisplatine	100 mg/m ² , jour	IV, 24 heures	J1
Aracytine	2x2000 mg/m ²	IV, 2 heures	J2
R-CHOP: rituximab-cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone; R-DHAP: rituximab-dexaméthasone, aracytine, cisplatine. IV: intraveineux; mg: milligramme; PO: per os; DT: dose totale. * Une cure tous les 21 jours; ** maximum 2 mg.			

potentiels. Différentes études sont en cours afin de déterminer quels sont les patients pouvant en bénéficier, quelles molécules utiliser et selon quelles modalités. A ce jour, la maintenance ne fait cependant pas encore partie de la pratique clinique quotidienne.

Suivi

Après le traitement de première ligne, le malade est suivi cliniquement et biologiquement tous les trois mois. Il bénéficie semestriellement de contrôles scannographiques. Un traitement de seconde ligne est initié chez tout patient jeune en rémission partielle ou en progression, même asymptomatique. Par contre, le malade de plus de 65 ans présentant de faibles masses résiduelles cliniquement muettes ou une rechute asymptomatique peut bénéficier d'une surveillance étroite. Dans ce cas, le traitement de seconde ligne est initié lors de la progression des masses tumorales ou lors de la réapparition des symptômes.

Traitement de seconde ligne

Après le traitement de première ligne, la rechute reste tôt ou tard inévitable.¹⁸ Le traitement de seconde ligne comporte des agents de chimiothérapie non encore utilisés

Tableau 4. Schémas de chimiothérapie utilisés lors du traitement de seconde ligne du lymphome du manteau

Drogue	Dosage	Voies et durées d'administration	Jour(s)
R-ICE21*			
Rituximab	375 mg/m ²	IV, - heures	J1
VP16	100 mg/m ²	IV, 1 heure	J1 à J3
Carboplatine	AUC 5	IV, 1 heure	J2
Ifosphamide	5000 mg/m ²	IV, 24 heures	J2
R-BOP21*			
Rituximab	375 mg/m ²	IV, - heures	J1
Bendamustine	60 mg/m ²	IV, 30 minutes	J1 à J5
Vincristine	2 mg DT	IV, 15 minutes	J1
Prednisone	100 mg/m ²	IV, 15 minutes	J1 à J5
R-FC28**			
Rituximab	375 mg/m ²	IV, - heures	J1
Fludarabine	25 mg/m ²	IV, 30 minutes	J1 à J3
Cyclophosphamide	250 mg/m ²	IV, 4 heures	J1 à J3
R-ESHAP28**			
Rituximab	375 mg/m ²	IV, - heures	J1
Prednisolone	250 mg DT	IV, 15 minutes	J1 à J5
VP16	40 mg/m ²	IV, 1 heure	J1 à J4
Cisplatine	15 mg/m ²	IV, 24 heures	J1 à J4
Aracytine	2x500 mg/m ²	IV, 2 heures	J5

R-ICE: rituximab-ifosphamide, carboplatine, étoposide; R-BOP: rituximab-bendamustine, vincristine, prednisone; R-FC: fludarabine et du cyclophosphamide; R-ESHAP: rituximab-prednisone, étoposide, cisplatine, aracytine; IV: intraveineux; mg: milligramme; PO: per os; AUC: aire sous la courbe (Area under the curve).

* Une cure tous les 21 jours; ** une cure tous les 28 jours.

lors du traitement de première ligne avec généralement des dérivés de platine (R-ICE: rituximab, VP16, carboplatine et ifosphamide; R-ESHAP: rituximab, prednisolone, VP16, cisplatine, aracytine) ou de bendamustine (R-B: rituximab, bendamustine; R-VB: rituximab, bortézomib, bendamustine; R-BOP: rituximab, bendamustine, vincristine, prednisone) (tableau 4). Chaque schéma peut être utilisé tel quel ou adapté en fonction des circonstances cliniques (comorbidités, état général du malade...). Si un donneur HLA-

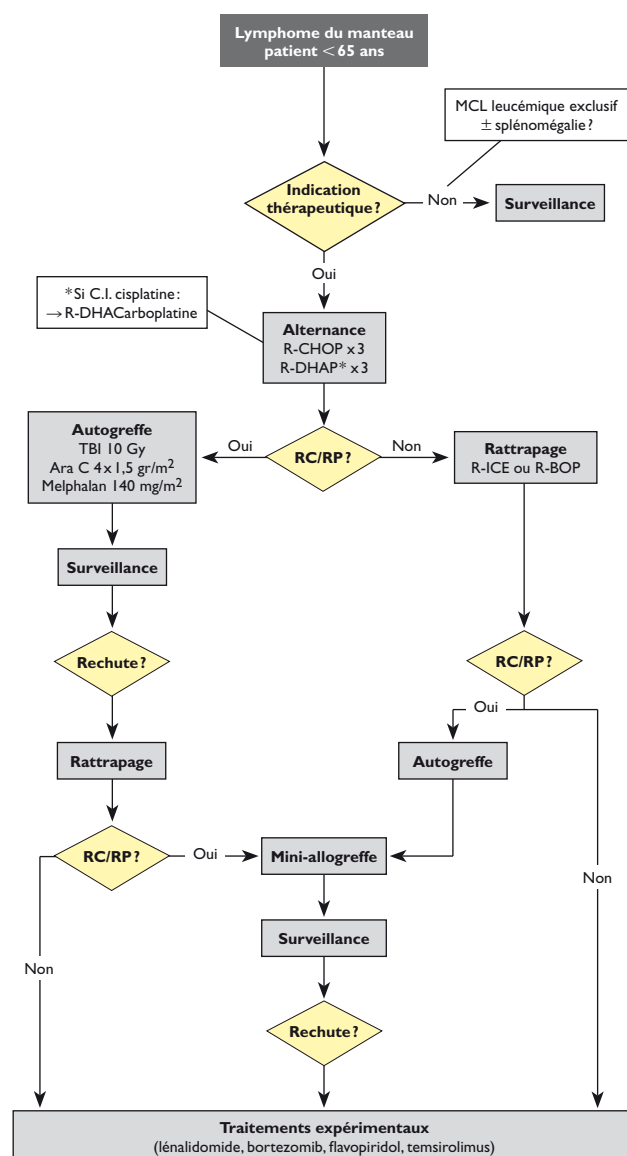


Figure 1. Traitement du patient de moins de 65 ans en bon état général*

* (Pour les détails d'administration des traitements, voir article).

MCL: leucémie de mastocyte; CI: contre-indication; R-CHOP: rituximab-cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone; R-DHACarboplatine: rituximab-dexaméthasone, aracytine, carboplatine; R-DHAP: rituximab-dexaméthasone, aracytine, cisplatine; TBI: irradiation corporelle totale (Total body irradiation); Gy: grays; Ara C: aracytine; R-ICE: rituximab-ifosphamide, carboplatine, étoposide; R-BOP: rituximab-bendamustine, vincristine, prednisone; RC: rémission complète; RP: rémission partielle.

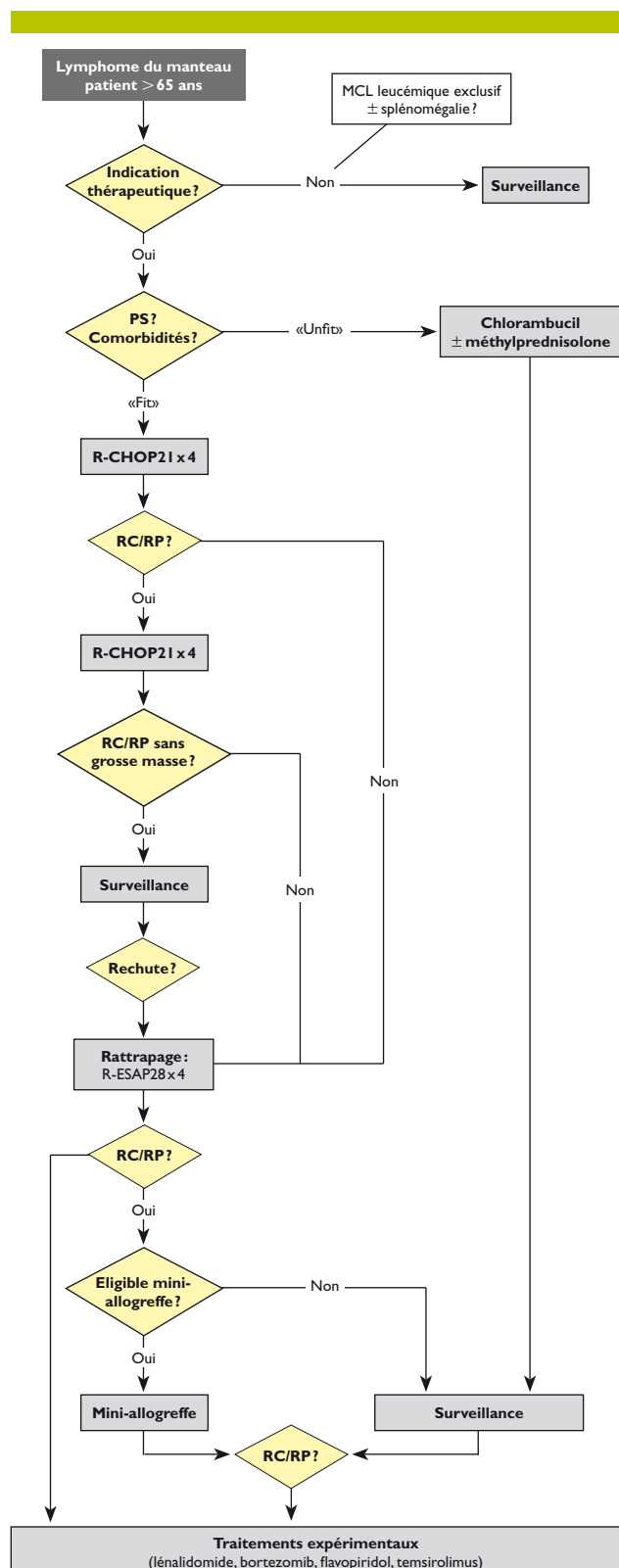


Figure 2. Traitement du patient de plus de 65 ans*

* (Pour les détails d'administration des traitements, voir article).

MCL: leucémie de mastocyte; PS: indice de performance (Performance status); Fit: patient en bon état général; Unfit: patient en mauvais état général; R-CHOP: rituximab-cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone; RC: rémission complète; RP: rémission partielle; R-ESHAP: rituximab-prednisone, étoposide, cisplatine, aracytine.

compatible est disponible et si l'état général du patient le permet, une allogreffe de cellules souches doit être proposée, généralement après conditionnement non myéloablateur, aux patients présentant une bonne réponse à ce traitement de seconde ligne.¹⁸

Autres armes thérapeutiques

La radiothérapie trouve sa place lors du conditionnement prégreffe ou en association avec l'immunothérapie (radio-immunothérapie – RIT)³⁸ et peut être salvatrice lors de la prise en charge palliative d'une masse compressive.

De nombreuses nouvelles molécules, ciblant les différentes voies métaboliques, sont actuellement à l'étude et, pour certaines d'entre elles, accessibles dans le cadre d'études cliniques de phases I ou II. Parmi ces dernières, le temsirolimus (Torisel, inhibiteur de m-TOR), le flavopiridol (Alvocidib, inhibiteur du cycle cellulaire), le bortezomib (Velcade, inhibiteur du protéasome), le vorinostat (Zolinza, inhibiteur des histones déacétylases – HDAC) et la légalidomide (Revlimid, immunomodulateur) semblent prometteurs.^{3,39,40}

CONCLUSIONS ET ALGORITHMES THÉRAPEUTIQUES

Bien que les résultats thérapeutiques à long terme restent décevants, de nombreux progrès ont été réalisés dans la prise en charge des patients atteints d'un LM. Le rôle du rituximab, de l'aracytine et de l'autogreffe de cellules souches est actuellement bien établi. Les dérivés du platine, la fludarabine et, plus récemment, la bendamustine trouvent leur place en cas de rechute. Les traitements ciblés, en corrigeant les dysfonctionnements des voies métaboliques régulant le cycle cellulaire donnent l'espoir d'une amélioration future des résultats thérapeutiques (figures 1 et 2). ■

Implications pratiques

- > Constitué de petites cellules, le lymphome du manteau représente 6% de l'ensemble des lymphomes et reste incurable sauf pour les patients pouvant bénéficier d'une allogreffe de cellules souches
- > Le diagnostic de certitude est basé sur l'immunophénotypage des cellules tumorales et la démonstration de la présence de la translocation entre les bras longs des chromosomes 11 et 14, t(11;14) (q13;32), entraînant une surexpression de la cycline D1
- > Le traitement de première ligne du sujet jeune associe trois cures de R-CHOP21 alternées avec trois cures de R-DHAP21 et suivi d'une autogreffe conditionnée par irradiation corporelle totale (TBI), cyclophosphamide et aracytine
- > Le traitement de première ligne recommandé au sujet de plus de 65 ans comporte huit cures de R-CHOP21
- > L'intérêt du traitement de maintenance est en cours d'évaluation
- > De nombreux traitements ciblés sont actuellement à l'étude et permettront vraisemblablement d'ici peu une amélioration du pronostic de cette maladie



Adresses

Drs Christophe Bonnet, Jo Caers, Bernard de Prieck,
Kaoutar Hafraoui et Yves Beguin
Service d'hématologie clinique
Département de ????
CHU Sart Tilman
Université de Liège
Drs Jo Caers et Yves Beguin
Laboratoire d'hématologie, GIGA

Université de Liège
4000 Liège, Belgique
cbonnet@ulg.ac.be
jo.caers@chu.ulg.ac.be
bernard.deprieck@chu.ulg.ac.be
khafraoui@hotmail.com
yves.beguin@chu.ulg.ac.be

Bibliographie

- 1 * Perez-Galan P, Dreyling M, Wiestner A. Mantle cell lymphoma: Biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era. *Blood* 2011; 117:26-38.
- 2 Herrmann A, Hoster E, Zwingers T, et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:511-8.
- 3 ** Dreyling M, Hiddemann W. Current treatment standards and emerging strategies in mantle cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;542-51.
- 4 Rosenwald A, Wright G, Wiestner A, et al. The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell* 2003;3:185-97.
- 5 Gesk S, Klapper W, Martin-Subero JI, et al. A chromosomal translocation in cyclin D1-negative/cyclin D2-positive mantle cell lymphoma fuses the CCND2 gene to the IGH locus. *Blood* 2006;108:1109-10.
- 6 Wang X, Asplund AC, Porwit A, et al. The subcellular Sox11 distribution pattern identifies subsets of mantle cell lymphoma: Correlation to overall survival. *Br J Haematol* 2008;143:248-52.
- 7 Mozos A, Royo C, Hartmann E, et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype. *Haematologica* 2009;94:1555-62.
- 8 * Jares P, Colomer D, Campo E. Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: Perspectives for new targeted therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007;7:750-62.
- 9 Salaverria I, Zettl A, Bea S, et al. Specific secondary genetic alterations in mantle cell lymphoma provide prognostic information independent of the gene expression-based proliferation signature. *J Clin Oncol* 2007;25:1216-22.
- 10 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues, 2008.
- 11 Letestu R, Ugo V, Valensi F, et al. Prognostic impact of p27KIP1 expression in cyclin D1 positive lymphoproliferative disorders. *Leukemia* 2004;18:953-61.
- 12 A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. *N Engl J Med* 1993;329:987-94.
- 13 Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104:1258-65.
- 14 Kienle D, Krober A, Katzenberger T, et al. VH mutation status and VDJ rearrangement structure in mantle cell lymphoma: Correlation with genomic aberrations, clinical characteristics, and outcome. *Blood* 2003;102: 3003-9.
- 15 Walsh SH, Thorselius M, Johnson A, et al. Mutated VH genes and preferential VH3-21 use define new subsets of mantle cell lymphoma. *Blood* 2003;101:4047-54.
- 16 * Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008;111:558-65.
- 17 Determann O, Hoster E, Ott G, et al. Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: Results from randomized trials of the European MCL network and the German low grade lymphoma study group. *Blood* 2008;111:2385-7.
- 18 ** Ghielmini M, Zucca E. How I treat mantle cell lymphoma. *Blood* 2009;114:1469-76.
- 19 Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemister FB, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2003; 97:586-91.
- 20 Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: Consensus of the imaging subcommittee of International harmonization project in lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:571-8.
- 21 Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
- 22 Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: Results of a prospective randomized trial of the German low grade lymphoma study group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005;23:1984-92.
- 23 Schulz H, Bohlus JF, Trelle S, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99: 706-14.
- 24 Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti S, et al. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: A study of the Swiss group for clinical cancer research (SAKK). *J Clin Oncol* 2005;23:705-11.
- 25 Herold M, Haas A, Srock S, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: An East German study group hematology and oncology study. *J Clin Oncol* 2007;25:1986-92.
- 26 Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: Results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005; 105:2677-84.
- 27 Hermine O, et al. Alternating courses of 3X CHOP and 3X DHAP plus rituximab followed by a high dose ARA-C containing myeloablative regimen and autologous stem cell transplantation (ASCT) is superior to 6 courses of CHOP plus rituximab followed by myeloablative radiochemotherapy and ASCT in mantle cell lymphoma: Update of results of the MCL younger trial of the mantle cell lymphoma network (MCL NET) (abstract). *Ann Oncol* 2011; in press.
- 28 Kluijn-Nelemans JC, et al. R-CHOP versus R-FC followed by maintenance with rituximab or IFN: First results of randomized trial for elderly patients with mantle cell lymphoma (abstract). *Ann Oncol* 2011; in press.
- 29 Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1209-13.
- 30 Nickenig C, Dreyling M, Hoster E, et al. Combined cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisone (CHOP) improves response rates but not survival and has lower hematologic toxicity compared with combined mitoxantrone, chlorambucil, and prednisone (MCP) in follicular and mantle cell lymphoma: Results of a prospective randomized trial of the German low-grade lymphoma study group. *Cancer* 2006;107:1014-22.
- 31 Cheson BD, Rummel MJ. Bendamustine: Rebirth of an old drug. *J Clin Oncol* 2009;27:1492-501.
- 32 Lefrere F, Delmer A, Levy V, et al. Sequential chemotherapy regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: An update of a prospective study. *Haematologica* 2004; 89:1275-6.
- 33 Romaguera JE, Fayad LE, Feng L, et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with rituximab-hyper-CVAD alternating with rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2010;150:200-8.
- 34 Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005; 23:7013-23.
- 35 Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: An active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1998;16: 3803-9.
- 36 Dreyling M, Polliack A, Tadmor T. Chlorambucil in indolent mantle cell lymphoma – just another old drug for a new disease? *Leuk Lymphoma* 2011;52:351-2.
- 37 Pott C, Hoster E, Delfau-Larue MH, et al. Molecular remission is an independent predictor of clinical outcome in patients with mantle cell lymphoma after combined immunochemotherapy: A European MCL intergroup study. *Blood* 2010;115:3215-23.
- 38 Wang M, Oki Y, Pro B, et al. Phase II study of yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27: 5213-8.
- 39 Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: Updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Ann Oncol* 2009;20:520-5.
- 40 Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27: 3822-9.

* à lire
** à lire absolument